

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61L 24/10, 15/32, 15/42	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/38752 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06898 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. September 1999 (17.09.99) (30) Prioritätsdaten: 198 59 611.1 23. Dezember 1998 (23.12.98) DE 199 28 372.9 21. Juni 1999 (21.06.99) DE 199 28 371.0 21. Juni 1999 (21.06.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CENTEON PHARMA GMBH [DE/DE]; Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RAPP, Mima [DE/DE]; Rotenberg 14, D-35037 Marburg (DE). (74) Anwalt: KEIL & SCHAAFHAUSEN; Cronstettenstrasse 66, D-60322 Frankfurt am Main (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: FIBRIN-BASED GLUE GRANULATE AND CORRESPONDING PRODUCTION METHOD**(54) Bezeichnung:** FIBRINKLEBERGRANULAT UND VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG**(57) Abstract**

The invention relates to a flowable fibrin glue granulate containing thrombin, factor XIII, fibrinogen and a calcium salt in the form of granules with a particle size of more than 50 μm to 1000 μm . Said granulate is useful for the healing of wounds in surgery, tissue therapy and/or as supporting material for biological factors. The invention also relates to an effervescent granulate and an effervescent powder for producing a foam that is suitable for hemostasis. The invention further relates to preparations to arrest bleeding containing a nonwoven fabric for wounds consisting of a biodegradable supporting material that is coated with a fibrin glue granulate mixture or mixed granulate.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein rieselfähiges Fibrinklebergranulat beschrieben, das Thrombin, Faktor XIII, Fibrinogen und ein Kalziumsalz in Granulat-körnchen mit einer Partikelgröße von über 50 μm bis 1000 μm enthält. Es eignet sich zur Wundheilung in der Chirurgie, der Gewebetherapie und/oder als Trägermaterial für biologische Faktoren. Außerdem wird ein Brausegranulat und ein Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes beschrieben. Schließlich werden auch Zubereitungen zur Stillung von Blutungen beschrieben, die ein aus einem bioabbaubaren Trägermaterial bestehendes Wundvlies enthalten, welches mit einem Fibrinkleber-Granulatgemisch oder -Mischgranulat beschichtet ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

- 1 -

5 Fibrinklebergergranulat und Verfahren zu dessen Herstellung

10 Gegenstand der Erfindung ist ein rieselfähiges Fibrinkleber-
granulat, das alle zur Bildung eines stabilen Fibringels
erforderlichen Substanzen enthält und direkt zur Wundver-
klebung eingesetzt werden kann. Es wird durch die Sprühtrock-
nung in der Wirbelschicht mittels eines Fluidisationsgases
15 erzeugt.

Es ist bekannt, daß nach der Entstehung einer Wunde die
Wundheilung durch eine Aktivierungskaskade mehrerer hinterein-
andergeschalteter Gerinnungsfaktoren eingeleitet wird. Daraus
20 resultiert am Ende die Reaktion zwischen dem aktivierten
Thrombin und Fibrinogen in Gegenwart von Kalziumionen zur
Bildung einer Fibrinmatrix, die schließlich die Wunde abdeckt
und somit eine Hämostase bewirkt. Diese Fibrinmatrix wird
durch den aktivierten Faktor XIII (F XIIIa) über zusätzliche
25 kovalente Bindungen weiter verfestigt, wodurch deren mecha-
nische Stabilität und Resistenz gegen einen vorzeitigen
proteolytischen Abbau erhöht wird.

In der modernen Chirurgie gewinnt die Hämostase durch
30 Fibrinklebung zunehmend an Bedeutung, da es sich bei dem
sogenannten Fibrinkleber um ein gut verträgliches und die
Wundheilung förderndes Biomaterial handelt. Diese Methode
eignet sich hervorragend zur Hämostase von stark blutenden
Wunden bei Operationen an parenchymatösen, inneren Organen,
35 bei Hauttransplantationen, in der Notfallchirurgie bei inneren

- 2 -

und äußeren Verletzungen, vor allem aber auch zur unterstützenden Abdichtung von Nähten zur Vermeidung postoperativer Blutungen. In der HNO- und Gesichtschirurgie wird für die Heilung äußerer Wunden der Fibrinkleber dem Nahtverschluß aus kosmetischen Gründen vorgezogen. Auch wird der Fibrinkleber zunehmend in der endoskopischen Chirurgie z. B. zur Blutstillung von Magengeschwüren eingesetzt.

Die heute im Handel befindlichen Fibrinkleber wie Beriplast® enthalten neben anorganischen Salzen und Aminosäuren die aus dem Humanplasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Thrombin und Faktor XIII, zusätzlich aber auch Albumin und Fibronektin zur Förderung der Wundheilung. Obwohl das Präparat sehr gute biochemische und hämostatische Eigenschaften aufweist, bedarf es einer aufwendigen Vorbereitung vor seiner Anwendung. Die voneinander getrennten Fibrinogen- und Thrombinlyophilisate werden separat aufgelöst, in zwei voneinander getrennten Spritzen aufgezogen und in eine spezielle Halterung/Vorrichtung eingespannt. Dieses Verfahren erfordert neben viel Zeit auch gut geschultes Personal. Eine Variante des Fibrinklebers wird als Tissucol® wird bereits in fertig gelöster Form in Spritzen in den Handel gebracht, ist jedoch nur bei tiefen Temperaturen von -20 °C lagerfähig und muß vor der Anwendung im Wasserbad aufgetaut werden. Somit finden beide Varianten des Fibrinklebers keine Anwendung in Situationen, wo ein gebrauchsfertiger und sofort ohne Vorbereitungen einsetzbarer Fibrinkleber von Nöten ist. Außerdem wäre ein gebrauchsfertiger und gut dosierbarer Fibrinkleber auch deshalb kostengünstiger, weil überschüssiges Material weder unnötig vorbereitet noch verworfen zu werden braucht.

Eine mögliche Verbesserung der Handhabung des Fibrinklebers könnte ein Einkomponentenkleber sein, der alle zur Bildung des Fibrins nötigen Komponenten in einem Kompartiment beinhaltet.

- 3 -

Die Entwicklung eines Einkomponentenklebers in einer wässrigen Lösung ist allerdings in der Praxis sehr schwer realisierbar. Eine Möglichkeit besteht allenfalls darin, die Komponenten des Fibrinklebers im getrockneten Zustand zu mischen, womit sich
5 diese nach Applikation auf der Wunde in der Blutflüssigkeit oder dem Wundexsudat lösen und in situ eine Fibrinmatrix ausbilden, die eine Hämostase bewirkt. Dafür ist auch notwendig, das naturgemäß schwer lösliche Fibrinogen in eine derartige trockene Form zu bringen, aus der es rasch in Lösung
10 geht und dabei sofort mit dem Thrombin reagiert.

Es hat auch schon Versuche gegeben, mit einem gezielten Lyophilisationsverfahren Partikel zu entwickeln, die Fibrinogen oder Thrombin enthalten und nach der Herstellung miteinander
15 vermischt auf der Wunde aktiviert werden. So wird in der Internationalen Patentanmeldung WO 97/44015 die Herstellung sogenannter Mikropartikel auf Fibrinogen- oder Thrombinbasis beschrieben, die jeweils einzeln sprühgetrocknet werden. Diese Mikropartikel bestehen zu über 90 % aus Körnchen mit einer
20 Größe bis zum 20 µm. Sie sollen gut löslich sein und können miteinander vermischt zur Wundheilung eingesetzt werden. Ein Nachteil dieser Mikropartikel ist allerdings, daß es sich dabei um ein sehr stark staubendes Pulver handelt, wodurch eine direkte Applikation wie das Aufstreuen auf eine Wunde
25 nicht möglich ist. Ein derartiges Pulver benötigt daher ein spezielles Applikationssystem, was seine Handhabung und klinischen Indikationen drastisch einschränkt.

Es stellte sich deshalb die Aufgabe, ein Fibrinklebergranulat
30 zu entwickeln, das gut löslich, rieselfähig und nicht staubend ist und damit direkt auf die Wunde aufgestreut werden kann z. B. nach dem Prinzip eines Salzstreuers.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein rieselfähiges
35 Fibrinklebergranulat gelöst, das Thrombin, Faktor XIII,

Fibrinogen und ein Kalziumsalz in Granulatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 bis etwa 1000 μm , vorzugsweise mit einer Partikelgröße von 100 bis 200 μm enthält. Aufgrund dieser Partikelgröße ist das erfindungsgemäße Fibrinklebergranulat nicht staubend, gut löslich und rieselfähig und kann
5 hervorragend auf eine Wundfläche oder ein feuchtes Gewebe aufgetragen werden, wo es sofort eine Fibrinmatrix ausbildet.

Einem derartigen Fibrinklebergranulat können auch noch
10 Albumin, Fibronectin, Aminosäuren und physiologisch verträgliche anorganische Salze zugesetzt werden. Es kann außerdem als ein Freisetzungssystem für biologische, pflanzliche und/oder synthetische Faktoren verwendet werden. Diese Faktoren können die Wundheilung unterstützen oder als
15 Antifibrinolytika, Antibiotika, Chemotherapeutika oder Immunmodulatoren wirken. Sie werden dem Fibrinklebergranulat während des Sprühtrocknungsprozesses zugesetzt.

Ein geeignetes Verfahrensprinzip für die Herstellung des
20 erfindungsgemäßen Fibrinklebergranulats ist bereits aus der Internationalen Patentanmeldung WO 96/15849 bekannt. Dort ist ein Verfahren zur Trocknung von Blutplasma, Blutplasmafraktionen oder daraus gewonnenen Blutplasmaprodukten beschrieben, bei dem das Behandlungsgut im flüssigen oder gelösten Zustand in
25 einen evakuierbaren Behälter gesprüht wird, wodurch die Trocknung - bis zur Granulatform - mittels eines Fluidisationsgases in der Wirbelschicht durchgeführt wird. Auf Fibrinogen und Thrombin kann dieses Verfahren jedoch nicht ohne weiteres angewendet werden, da diese Substanzen bekannterweise nach Kontakt mit wässrigen Lösungen zu Fibrin
30 reagieren. Deshalb kommt die Anwendung wässriger Lösungen für die Sprühtrocknung dieser Komponenten nicht in Frage. Um trotzdem beide Komponenten in einem Partikel zu erhalten, werden die Komponenten erfindungsgemäß in einem einzigen
35 organischen Lösungsmittel zusammen suspendiert und daraus

- 5 -

sprühgetrocknet. Fibrinogen, Thrombin und Faktor XIII lassen sich in organischen Lösungsmitteln wie den niederen Alkoholen, vorzugsweise Isopropanol oder Ethanol, Aceton, Nitrilen, flüssigen Karbonsäureestern, Ethern, Chloroform, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid auch in Gegenwart von CaCl_2 mehr oder weniger homogen suspendieren, ohne daß sie eine Reaktion zu Fibrin zeigen. Nach Entfernung des organischen Lösungsmittels sind sie in wässriger Phase wieder zur Fibrinbildung befähigt.

10

Erfindungsgemäß erfolgt die Sprühtrocknung dabei entweder durch das Top-Spray-Verfahren, bei dem die Flüssigkeit im Gegenstrom zum Fluidisationsgas geführt wird oder im Gleichstrom (Bottom-Spray-Verfahren). Durch das Einsprühen des flüssigen Behandlungsgutes in den evakuierbaren Behälter durch eine geeignete Düse wird eine feine Verteilung erreicht. Das Fluidisationsgas dient dabei sowohl zur Verwirbelung des zu behandelnden Gutes als auch zur Wärmeübertragung. Deshalb wird ein erwärmtes Gas als Fluidisationsgas eingesetzt. Durch die Messung der Produkttemperatur während des Wirbelschichtprozesses und einer darauf basierenden Prozeßsteuerung kann eine produktschonende Trocknung eingehalten werden. Als Fluidisationsgas kann entweder Luft oder ein Inertgas wie Stickstoff eingesetzt werden. Die Trocknung wird dabei so lange fortgeführt, bis das Behandlungsgut in fein verteilter Granulatform und einer Partikelgröße von 50 bis etwa 1000 μm , vorzugsweise von 100 bis 200 μm vorliegt.

Das erfindungsgemäße Fibrinklebergergranulat kann mit oder ohne ein in den evakuierbaren Behälter vorgelegtes Trägermaterial hergestellt werden. Als Trägermaterial kommen dabei vor allem Zucker und Zuckeralkohole wie Saccharose, Lactose oder Mannit in Betracht, die gut bioverträglich sind. Es können aber auch Proteine wie Serumalbumin als Trägermaterial eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist es, die Fibrinkleberkomponen-

- 6 -

ten selbst, also Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin, CaCl_2 oder ihre Gemische in pulverförmigem Zustand als Trägermaterial einzusetzen, auf das die wässrige Lösung oder Suspension der Fibrinkleberkomponenten in organischen Lösungsmittel zwecks
5 Bildung des Granulates aufgesprüht wird. Der Zusatz eines weiteren Trägermaterials wie einem Zucker, Mannit oder Albumin entfällt dann ganz.

Ein besonders bevorzugtes Verfahren besteht in einer zweistufigen Sprühtrocknung, bei der zuerst ein Fibrinogengranulat hergestellt wird. Dieses Granulat kann neben Fibrinogen auch andere Proteine, Kohlenhydrate, Aminosäuren und physiologisch verträgliche anorganische Salze, zusätzlich aber auch noch ein Kalziumsalz enthalten. Die Partikelgröße dieses Granulates
15 beträgt mehr als 50 bis etwa 1000 μm , bevorzugt wird jedoch eine Partikelgröße von 100 bis 200 μm . Auf dieses Fibrinogengranulat wird eine feine Thrombin-Suspension in einem organischen Lösungsmittel aufgesprüht, die gelöste Kalziumionen enthalten kann, wenn diese nicht schon dem Fibrinogengranulat zugesetzt waren. Die Konzentration der Kalziumionen beträgt 1 bis 100 mM, vorzugsweise 10 bis 50 mM. Man erhält auf diese Weise ein Fibrinklebergranulat mit einer Partikelgröße, die vorzugsweise zwischen 100 und 200 μm liegt und eine körnige, sehr gut lösliche Struktur aufweist. Dabei entstehen
25 keine kompakten Partikel wie kleine Kügelchen, sondern ein Granulat mit vielen feinen Kanälen. Dadurch erreicht man eine relativ große Partikelgröße, wodurch das Produkt gleichzeitig staubfrei und gut löslich wird, ähnlich wie der bekannte Instant-Kaffee. Dieses Granulat läßt sich hervorragend auf
30 eine Wundfläche aufstreuen und bildet nach Kontakt mit einem wässrigen Medium sofort ein festes und elastisches Fibringel.

Das erfindungsgemäße Fibrinklebergranulat ist jedoch auch durch Sprühtrocknung von Fibrinogen-Konzentrat aus einer
35 wässrigen Lösung auf eine Vorlage z. B. Mannit, erhältlich.

- 7 -

Dabei wird zunächst ein Fibrinogen/Mannit-Granulat erhalten, auf das dann anschließend Thrombin/Kalziumsalz, z. B. aus isopropanolischer Suspension, aufgesprüht wird. Das organische Lösungsmittel verhindert die Bildung von Fibrin nach Kontakt
5 von Fibrinogen mit dem Thrombin.

Schließlich ist es aber auch möglich, separat Fibrinogen- und Thrombin-Granulate mit der vorstehend genannten Partikelgröße in getrennten Verfahren herzustellen, wobei beide Substanzen
10 aus wässrigen Lösungen sprühgetrocknet werden können. Allerdings benötigt man dann bei der Herstellung des Thrombingranulates einen ausreichenden Anteil an Trägermaterial, da im Fibrinkleber die Menge an Thrombin gewichtsmäßig um den Faktor 10^2 bis 10^3 kleiner ist als diejenige von Fibrinogen.
15 Diese beiden Granulate werden miteinander vermischt und können dann entsprechend zur Hämostase und Wundheilung eingesetzt werden.

Die nach den vorstehend genannten Verfahren hergestellten
20 Fibrinklebergergranulate wurden anschließend auf ihre biomechanischen Eigenschaften untersucht und dabei die folgenden Ergebnisse erzielt:

Reisskraft nach in vitro Hautklebung (Klebefläche: $2,25 \text{ cm}^2$)
25
Ergebnis einer Vergleichsstudie anhand einer Randomisierungsliste zu der Reisskraft des einheitlichen Granulates (Thrombin, Fibrinogen und Faktor XIII in einem Partikel), des Granulat-Gemisches (Fibrinogen-Granulat + Thrombin-Granulat)
30 und des flüssigen Fibrinklebers (Beriplast®):

- 8 -

Testsubstanz	Reisskraft
Einheitliches Granulat (Mischgranulat)	3,3 N
5 Granulat-Gemisch	1,8 N
Beriplast®	1,5 N

Die gemessenen Werte zeigen deutlich den Vorteil des einheitlichen Granulates (Mischgranulat) gegenüber dem Granulatgemisch bezüglich der biomechanischen Eigenschaften. Die Menge an aktiven Komponenten war in allen drei Testsubstanzen annähernd identisch.

Hinzu kommt, daß das erfindungsgemäße Fibrinklebergergranulat sowohl bei Raumtemperatur als auch bei Temperaturen von 2 - 8°C mindestens 6 - 8 Monate lagerfähig ist, ohne daß die einzelnen Komponenten merklich an Aktivität verlieren.

Das erfindungsgemäße rieselfähige Fibrinklebergergranulat unterscheidet sich durch eine einfachere Handhabung von den bisher bekannten Fibrinklebern, da keine Vorbereitungsmaßnahmen notwendig sind und es sich stets im gebrauchsfertigen Zustand befindet. Es ist deshalb ganz besonders für die Notfallchirurgie geeignet. Es hat außerdem den Vorteil der außerordentlich einfachen Anwendung durch Auftragen auf die Wundflächen nach der Art eines Salzstreuers. Es eignet sich hervorragend für chirurgische Anwendungen, bei denen eine rasche Hämostase durch Aufsaugen von Blut und gleichzeitige Fibrinklebung erreicht werden soll.

Obwohl mit dem vorstehend genannten Granulaten der Einsatz des Fibrinklebers erheblich erleichtert wird und aufwendige Operationsvorbereitungen unter Einsatz von speziellem Personal und entsprechenden Vorrichtungen verringert werden können,

- 9 -

besteht weiterhin ein Bedarf an einfachen Fibrinkleberzubereitungen, die in jedem ärztlichen Notfallkoffer enthalten und an der Unfallstelle ohne längere Vorbereitungen sofort einsatzfähig sind.

5

Eine Lösung für dieses Problem konnte nun durch die Entwicklung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes gefunden werden, das außer dem erfindungsgemässen Granulatgemisch oder
10 Mischgranulat, enthaltend Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und ein lösliches Kalziumsalz, auch noch die zur CO₂-Bildung erforderlichen Substanzen enthält.

Das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver hat
15 neben vielen anderen Vorteilen auch den Vorzug, daß durch das Aufschäumen die Granulatmasse aufgelockert und der Zutritt von Flüssigkeit in das Innere der Granulatkörnchen erleichtert wird. Es bildet sich dann sehr schnell ein stabiler Fibrinschaum aus, der die blutende Wunde abdeckt und die Blutung
20 schnell zum Stillstand bringt. Dabei kann die Schaumbildung direkt auf der Wunde stattfinden, wobei die zur Schaumbildung erforderliche Feuchtigkeit durch das Wundsekret zur Verfügung gestellt wird. Die Schaumbildung kann aber auch zum Beispiel
25 in einer Schale oder auf einem Teller durch Zugabe von Feuchtigkeit erfolgen und der fertig ausgebildete Schaum dann auf die blutende Wunde gelegt werden. Aufgrund seiner großen Flexibilität kann der so gebildete Schaum nicht nur zur äußerlichen Abdeckung von Wunden, sondern auch bei Blutungen von Operationswunden eingesetzt werden, wobei der Schaum in
30 die blutende Operationswunde hineingestopft wird und sich dann auf das blutende Gewebe legt und damit eine schnelle Stillung der Blutung bewirkt.

Das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver kann in
35 seinem therapeutischen Wert noch weiter verbessert werden,

- 10 -

wenn ihm die Wundheilung fördernde biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden. Diese Substanzen werden bei der Herstellung des Granulats oder des Brausepulvers auf das rieselfähige, trockene Fibrinklebergeranulat aufgesprüht oder mit ihm vermischt. Hieraus kann dann auch eine Brausetablette hergestellt werden, die in einer genau dosierten und leicht handhabbaren Form alle zur Herstellung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes enthält.

Im allgemeinen ist es ausreichend, das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver in einer Menge anzuwenden, die je nach der Größe der blutenden Wunde Fibrinogen in einer Menge von 0,1 bis 2,5 g und Thrombin in einer Menge von weniger als 10 I.E. enthält. Wird eine Brausetablette eingesetzt, können in diese auch Bruchrillen eingeprägt sein, die es ermöglichen, zur Blutstillung kleinerer Wunden einen Teil der Tablette abzuberechnen, wenn die mit dem Tablettenteil erzeugte Schaummeng e zur Stillung der Blutung bereits ausreicht.

Mit den erfindungsgemäßen Granulatgemischen oder Mischgranulaten lassen sich darüber hinaus aber auch zur Blutstillung hervorragend einsetzbare galenische Zubereitungen herstellen, die in einfachster Weise anwendbar sind und auch bei Bedarf an der Unfallstelle sofort zur Verfügung stehen, ohne daß es langwieriger Vorbereitungen bedarf.

Dieses Ziel wird durch ein bioabbaubares Wundvlies erreicht, das auch bei großflächigeren Hautverletzungen Blutungen zum Stillstand bringt. Dabei wird ein Fibrinklebergeranulat auf das aus einem bioabbaubaren Polymeren bestehende Trägermaterial entweder direkt oder zusammen mit einem biokompatiblen Hilfsstoff aufgetragen, in welchem der Fibrinkleber eingebet-

tet ist. Als hierfür geeignetes Trägermaterial eignen sich vor allem natürliches oder chemisch modifiziertes Kollagen, Keratin, Gelatine, Kohlenhydrate oder Cellulosederivate. Das Trägermaterial kann auch aus einem synthetischen, bio-
5 abbaubaren Polymeren bestehen. Geeignet sind u.a. Polyhydroxycarbonsäuren, Polyester, Polycyanoacrylate, Polyaminosäuren, Polyalkohole sowie Silikone. Auf dieses Trägermaterial wird vorzugsweise eine Zubereitung aufgetragen, die das Fibrinogen in einer Menge von 0,05 bis 50 mg/cm², vorzugsweise 1 bis 20
10 mg/cm² sowie Thrombin in einer Menge von 1 µg bis 10 mg/cm², vorzugsweise 0,05 bis 2 mg/cm² enthält. Zur Verbesserung der Anhaftung können der Fibrinkleberzubereitung als Hilfsstoffe Polyethylenglykol (PEG) mit einer geeigneten Molekülgröße oder ein Gemisch mehrerer Polyethylenglykole unterschiedlicher
15 Molekülgrößen zugesetzt werden.

Eine weitere Verbesserung bei der Blutstillung lässt sich dadurch erreichen, daß das beschriebene Wundvlies auf eine Bandage oder ein Pflaster aufgetragen wird. Dabei soll die
20 Bandage an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem erfindungsgemäßen Wundvlies beschichtet sein. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Bandage werden Polyethylenglykol 4000 oder Polyethylenglykol 6000 oder deren Gemische bevorzugt eingesetzt. Dabei wird das Polyethylenglykol zur
25 Herstellung der Beschichtungsmasse in einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt Isopropanol, gelöst, das in einer Konzentration von 0,5 bis 70%, bevorzugt in einer Konzentration von 5 bis 30% (w/v) eingesetzt wird. Das Fibrinklebergranulat wird auf der Bandage ausgebreitet und dann mit der
30 Isopropanol-Polyethylenglykol 6000-Lösung benetzt. Nach dem Abdampfen des organischen Lösungsmittels erhält man ein bioabbaubares Wundvlies, welches eine gut haftende Fibrinkleberbeschichtung besetzt. Das organische Lösungsmittel eignet sich zur Beschichtung deshalb hervorragend, weil es
35 leicht abdampfbar ist, die Reaktion zu Fibrin unterbindet und

- 12 -

die Erhaltung der Aktivität der einzelnen Komponenten gewährleistet. Außerdem bleibt die Granulatform nach Behandlung im organischen Lösungsmittel, bevorzugt Isopropanol, erhalten.

5

Im allgemeinen wird das erfindungsgemäße Wundvlies nur einseitig mit der beschriebenen blutungsstillenden, salben- oder gelartigen Zubereitung versehen. Es gibt allerdings auch Anwendungsfälle, in denen eine zweiseitige Beschichtung des Wundvlieses vorzuziehen ist. Wird die Wunde mit einer derartigen Bandage umwickelt, dann entfaltet sich die blutstillende Wirkung des Fibrinklebers unmittelbar auf der Wunde, sobald unter der Einwirkung des Wundsekrets aus den in der Bandagenaufgabe enthaltenen Bestandteilen das Fibrin gebildet wird. Die Anwendung kann in vielen Fällen noch dadurch erleichtert werden, daß das erfindungsgemäße Wundvlies auf ein zur Pflasterfertigung geeignetes, wasserdichtes oder wasserdurchlässiges Flächenmaterial aufgetragen wird, wobei an den Rändern des Pflasters Klebeflächen freibleiben, die mit einem physiologisch gut verträglichen Klebstoff beschichtet sind. Mit einem derartigen Pflaster lässt sich die blutende Wunde schnell, einfach und dauerhaft bedecken und bewirkt eine alsbaldige Blutstillung.

25 Eine Blutstillung lässt sich in einfachster Weise auch durch eine salben- oder gelartige Zubereitung erreichen, die aus einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage besteht, in die Partikel eines Fibrinklebers eingebettet sind. Als hydrophile wasserfreie Salbengrundlage eignen sich ganz besonders Polyole, zum Beispiel Polyethylenglykole, Polypropylenglykole oder Ethylen-Propylencopolymere, in denen die Partikel des Fibrinklebers gleichmäßig verteilt sind, und die die im Wundsekret enthaltene Feuchtigkeit aufnehmen. Aus den Bestandteilen des Fibrinklebers bildet sich dann bei Feuchtigkeitszutritt sofort ein Fibringeflecht, das die Wunde schnell

35

- 13 -

und wirksam abdeckt und die Blutung zum Stillstand bringt. Es liegt auf der Hand, daß für diese Einsatzzweck fetthaltige und wasserabstoßende Salbengrundlagen nicht geeignet sind.

- 5 Der in der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltene Fibrinkleber enthält eine trockene Mischung von Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und einem löslichen Kalziumsalz. Die Zubereitung kann zweckmäßigerweise auch in eine Salbentube abgefüllt werden und ist dann über längere Zeit haltbar und
10 kann in dieser Form unmittelbar eingesetzt werden.

- Die Wirksamkeit der vorstehend beschriebenen, zur Blutstillung geeigneten Zubereitungen ist natürlich nur dann gewährleistet, wenn vor ihrer Anwendung der Zutritt von wässrigen Flüssig-
15 keiten und damit eine vorzeitige Fibrinbildung vermieden wird. Hierauf ist auch schon bei der Herstellung der Zubereitungen Rücksicht zu nehmen. Dabei werden die erfindungsgemäßen Granulatgemische oder Mischgranulate mit der hydrophilen, aber wasserfreien Salbengrundlage in an sich bekannter Weise
20 angeteigt. Die hierbei entstehende salben- oder gelartige Zubereitung kann dann auf das bioabbaubare Trägermaterial zur Herstellung eines Wundvlieses aufgestrichen oder direkt verwendet werden.

- 25 Eine weitere Verbesserung der erfindungsgemäßen Zubereitungen lässt sich erreichen, wenn außer dem Fibrinkleber weitere, die Wundheilung fördernde biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden.

- 30 Das erfindungsgemäße Wundvlies, die Bandage oder das Pflaster oder die salben- oder gelartige Zubereitung können zur Hämostase innerer oder äußerer Wunden in einfachster Weise wirkungsvoll eingesetzt werden.

- 14 -

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

5

Herstellung von Fibrinogen-Granulat ohne vorgelegtes Trägermaterial

10 Eine 10 %ige Proteinlösung von Beriplast®-Fibrinogenkonzentrat (enthält auch F XIII) wurde nach dem Top-Spray-Verfahren in Wirbelschicht sprühgetrocknet. Dieses Verfahren wurde in einer GPCG 1-Anlage der Firma Glatt GmbH durchgeführt und ist in der Internationalen Patentanmeldung WO 96/15849 beansprucht und detailliert beschrieben. Die Bedingungen sind:

15

Eingangstemperatur: 37 °C

Ausgangstemperatur: 30 °C

Sprühdruk : 3,0 bar

Sprührate : 3,2 g/min

20

Das derart hergestellte Fibrinogen-Granulat hatte eine mittlere Partikelgröße von 100 µm und war sehr gut löslich. Analytische Aktivitätsmessungen haben gezeigt, daß die Aktivität von Fibrinogen und F XIII durch den Sprühtrocknungsprozeß bei diesen Bedingungen nicht beeinträchtigt wird.

25

Beispiel 2

Herstellung von Fibrinogen-Granulaten mit vorgelegtem Trägermaterial

30

200 g Mannit oder Albumin wurden in die Sprühtrocknungskammer vorgelegt. Auf die Vorlage wurde 100 g Fibrinogenkonzentrat in Wirbelschicht unter folgenden Bedingungen aufgesprüht:

35

- 15 -

Eingangstemperatur: 30 °C

Ausgangstemperatur: 24 °C

Sprühdruk : 2,5 bar

5 Sprütrate : 3,0 - 8,0 g/min

Es resultierte ein rieselfähiges und gut lösliches Granulat mit einer mittleren Partikelgröße von 100 µm, bei dem die Fibrinogen- und F XIII-Aktivität voll wiederfindbar ist.

10

Beispiel 3

Herstellung von Fibrinkleber-Granulat

15 Auf das in Beispiel 1 oder 2 hergestellte Fibrinogen-Granulat wurde eine isopropanolische Thrombin/CaCl₂-Suspension aufgesprüht. Der Prozeß lief unter folgenden Bedingungen ab:

Eingangstemperatur: 30 °C

20 Ausgangstemperatur: 25 °C

Sprühdruk : 2,5 bar

Sprütrate : 3,0 - 8,0 g/min

25 Das auf diese Weise hergestellte Fibrinkleber-Granulat mit einer mittleren Partikelgröße von 100 µm war rieselfähig, staubte nicht und bildete sofort nach Kontakt mit einer wässrigen Lösung ein stabiles, d.h. durch F XIII kovalent vernetztes Fibringerinnsel.

- 16 -

Beispiel 4**Herstellung von Thrombin-Granulat**

- 5 Auf eine Vorlage von Mannit oder Humanserumalbumin wurde eine wässrige 0,3 %ige Thrombin-Lösung aufgesprüht. Die Bedingungen waren wie folgt:

10 Eingangstemperatur: 30 °C
Ausgangstemperatur: 23 °C
Sprühdruk : 2,5 bar
Sprütrate : 4,2 g/min

- 15 Die mittlere Partikelgröße des gebildeten Granulates betrug ca. 65 µm. Es war rieselfähig und nicht staubend. Es ließ sich gut mit dem Fibrinogen-Granulat mischen und war auch als Fibrinkleber einsetzbar.

Beispiel 5

20

Herstellung eines Fibrinkleber-Granulats aus einer alle Fibrinkleberkomponenten enthaltenden isopropanolischen Suspension

- 25 Entsprechend den Beispielen 1 und 2 wurde in eine Sprühtrocknungskammer, in der entweder überhaupt kein Trägermaterial vorgelegt war oder in der sich ein Trägermaterial wie Mannit, Albumin oder eine oder mehrere pulverförmige Fibrinkleberkomponenten befand, eine isopropanolische Suspension gesprüht,
30 die alle Fibrinkleberkomponenten, also Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin, CaCl₂ oder ihrer Gemische enthielt, und anschließend in der Wirbelschicht sprühgetrocknet. Der Prozess lief unter folgenden Bedingungen:

- 17 -

Eingangstemperatur: 30° C
Ausgangstemperatur: 25° C
Sprühdruk : 2,5 bar
Sprütrate : 3,0 bis 8,0 g/min

5

Das auf diese Weise hergestellte Fibrinklebergergranulat mit einer mittleren Partikelgröße von etwa 100 µm war rieselfähig und staubte nicht und bildete sofort nach Kontakt mit einer wässrigen Lösung ein stabiles, vernetztes Fibringerinnsel.

10

Beispiel 6

Herstellung einer mit Fibrinkleber beschichteten bioabbaubaren Bandage

15

Auf ein 50 x 50 mm² Ethisorb® Patch Typ 6 (Ethicon GmbH) werden 250 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat aufgetragen und gleichmäßig verteilt (=10 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat pro cm²) verteilt. Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 2,5 ml einer Lösung von Isopropanol/20% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach Abdampfen des Isopropanols erhält man eine bioabbaubare Bandage, bestehend aus einem Trägermaterial und einer gut haftenden Fibrinkleberbeschichtung, die beim Biegen der Bandage nicht abbröckelt.

25

Beispiel 7

Herstellung einer mit Fibrinkleber beschichteten bioabbaubaren Bandage

30

Auf ein 20 x 30 mm² großes Vicryl-Vlies (Ethicon GmbH) werden 60 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat aufgetragen und gleichmäßig verteilt. (= 10 mg Pulver/cm²). Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 0,6 ml einer Lösung von Isopropanol/20% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach dem Abdampfen

35

- 18 -

des Isopropanols wird eine flexible, bioabbaubare Bandage mit einer gut haftenden Fibrinkleberbeschichtung erhalten.

Beispiel 8

5

Mit Fibrinkleber beschichtetes Kollagenvlies

Das Kollagenvlies Interceed (Johnson & Johnson), Größe 50 x 50 mm², wird mit 250 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat
10 gleichmäßig versetzt. Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 0,6 ml einer Lösung von Isopropanol/10% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach Abdampfen des Isopropanols erhält man ein Fibrinkleber-kombiniertes Kollagenvlies.

Patentansprüche

- 5 1. Rieselfähiges Fibrinkleber-Granulat, dadurch gekennzeichnet, daß es Granulatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 bis etwa 1000 μm aufweist, die Thrombin, Faktor XIII, Fibrinogen und ein Kalziumsalz enthalten.
- 10 2. Fibrinkleber-Granulat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulat-Körnchen eine Partikelgröße von 100 bis 200 μm aufweisen.
- 15 3. Fibrinkleber-Granulat nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Albumin, Fibronectin und/oder weitere, die Wundheilung fördernde Substanzen enthält.
- 20 4. Brausegranulat oder Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich zu dem rieselfähigen Fibrinkleber-Granulat der Ansprüche 1 bis 3 auch noch zur CO_2 -Bildung erforderliche Substanzen enthält.
- 25 5. Brausegranulat oder Brausepulver nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es zur CO_2 -Bildung eine Mischung aus einem Carbonat und einer physiologisch verträglichen organischen Säure enthält.
- 30 6. Zubereitung zur Stillung von Blutungen, dadurch gekennzeichnet, daß es ein aus einem bioabbaubaren Trägermaterial bestehendes Wundvlies enthält, welches mit einem rieselfähigen Fibrinkleber-Granulat der Ansprüche 1 bis 3 beschichtet ist.

- 20 -

7. Zubereitung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Wundvlies mit einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage beschichtet ist, in die der Fibrinkleber der Ansprüche 1 bis 3 eingebettet ist.
- 5
8. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 und 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das bioabbaubare Trägermaterial aus natürlichem oder chemisch modifiziertem Collagen, Keratin, Gelatine, Kohlenhydraten oder Cellulosederivaten besteht.
- 10
9. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 und 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das bioabbaubare Trägermaterial aus einem Polymeren aus der Gruppe der Polyhydroxycarbonsäuren, der Polyester, der Polycyanoacrylate, der Polyaminosäuren, der
- 15 Polyalkohole oder der Silikone besteht.
10. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß es Fibrinogen in einer Menge von 0,05 bis 50 mg/cm² und Thrombin in einer Menge von 1 µg bis 20 mg/cm² enthält.
- 20
11. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die den Fibrinkleber enthaltende Zubereitung einseitig oder beidseitig auf das Trägermaterial aufgetragen ist.
- 25
12. Bandage, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem Wundvlies der Ansprüche 6 bis 11 beschichtet ist.
- 30
13. Pflaster, **dadurch gekennzeichnet**, daß es aus einem wasserdichten oder wasserdurchlässigen Flächenmaterial besteht, das an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem Wundvlies der Ansprüche 6 bis
- 35 11 beschichtet ist und an den Rändern Klebeflächen aufweist.

- 21 -

14. Zubereitung zur Stillung von Blutungen, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie aus einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage besteht, in die Partikel eines Fibrinklebers der Ansprüche 1 bis 3 eingebettet sind.

5

15. Verfahren zur Herstellung des Fibrinkleber-Granulates der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß alle Bestandteile des Fibrinklebers in einem organischen Lösungsmittel suspendiert und in einem evakuierbaren Behälter mittels eines
10 Fluidisationsgases in der Wirbelschicht bis zu einer Partikelgröße von über 50 bis 1000 μm , vorzugsweise 100 bis 200 μm , spühgetrocknet werden.

16. Verfahren nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß
15 es mit oder ohne ein in den Behälter vorgelegtes Trägermaterial hergestellt wird.

17. Verfahren zur Herstellung eines Fibrinklebers nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß zunächst ein
20 Fibrinogen-Granulat hergestellt wird, auf welches eine Suspension eines organischen Lösungsmittels enthaltend Thrombin aufgesprüht wird, wobei entweder dem Fibrinogen-Granulat oder der Thrombin-Lösung ein Kalziumsalz zugesetzt wird.

25

18. Verfahren zur Herstellung eines Fibrinkleber-Granulates nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die separat hergestellten Fibrinogen- und Thrombin-Granulat Körnchen, die jeweils eine Partikelgröße von über 50 μm bis etwa
30 1000 μm aufweisen, miteinander vermischt werden.

19. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach den Ansprüchen 6 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß der als Granulatgemisch oder als Mischgranulat vorliegende Fibrin-

- 22 -

kleber auf ein bioabbaubares Trägermaterial aufgeschichtet wird.

20. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung von Anspruch
5 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein als Granulatgemisch oder als Mischgranulat vorliegender Fibrinkleber mit der hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage angeteigt wird.

21. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach den
10 Ansprüchen 6 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem Fibrinklebergergranulat weitere die Wundheilung fördernde, biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden.

22. Verwendung eines Fibrinkleber-Granulats nach den
15 Ansprüchen 1 bis 5 oder einer Zubereitung nach den Ansprüchen 6 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß es zur Wundheilung in der Chirurgie, der Gewebstherapie und/oder als Trägermaterial für biologische Faktoren eingesetzt wird.

20

23. Verwendung des Wundvlieses, der Bandage, des Pflasters oder der Salbe oder gelartigen Zubereitung der Ansprüche 6 bis 14 zur Hemostase innerer oder äußerer Wunden.

25 24. Verwendung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers der Ansprüche 4 und 5 zur Herstellung einer Brausetablette durch Verpressen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/06898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L24/10 A61L15/32 A61L15/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 28832 A (NEW GENERATION MEDICAL CORP ;KOSOW DAVID P (US)) 14 August 1997 (1997-08-14) page 4, line 22-25 claims page 5, line 12 -page 6, line 11 ---	1,6-14, 18-20, 22,23
X	US 4 453 939 A (ZIMMERMAN EBERHARD ET AL) 12 June 1984 (1984-06-12) column 2, line 9-14 examples claims ---	1,3, 6-14, 18-23
A	US 4 427 651 A (STROETMANN MICHAEL) 24 January 1984 (1984-01-24) -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 1999

Date of mailing of the international search report

21/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muñoz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 99/06898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9728832 A	14-08-1997	CA 2245585 A	14-08-1997
US 4453939 A	12-06-1984	DE 3105624 A	02-09-1982
		AT 15143 T	15-09-1985
		CA 1181689 A	29-01-1985
		CS 241502 B	13-03-1986
		DD 206936 A	15-02-1984
		EG 15603 A	30-09-1986
		EP 0059265 A	08-09-1982
		GR 75042 A	12-07-1984
		JP 1368726 C	11-03-1987
		JP 57153645 A	22-09-1982
		JP 61034830 B	09-08-1986
		ZA 8200123 A	24-11-1982
US 4427651 A	24-01-1984	AT 20824 T	15-08-1986
		AT 13810 T	15-07-1985
		EP 0068047 A	05-01-1983
		EP 0068048 A	05-01-1983
		EP 0068149 A	05-01-1983
		JP 1018054 B	03-04-1989
		JP 58038216 A	05-03-1983
		JP 1018055 B	03-04-1989
		JP 58038217 A	05-03-1983
		JP 58036545 A	03-03-1983
		JP 61039824 B	05-09-1986
		JP 61178927 A	11-08-1986
		US 4427650 A	24-01-1984
		US 4442655 A	17-04-1984

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: itionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06898

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L24/10 A61L15/32 A61L15/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 28832 A (NEW GENERATION MEDICAL CORP ;KOSOW DAVID P (US)) 14. August 1997 (1997-08-14) Seite 4, Zeile 22-25 Ansprüche Seite 5, Zeile 12 -Seite 6, Zeile 11 ---	1,6-14, 18-20, 22,23
X	US 4 453 939 A (ZIMMERMAN EBERHARD ET AL) 12. Juni 1984 (1984-06-12) Spalte 2, Zeile 9-14 Beispiele Ansprüche ---	1,3, 6-14, 18-23
A	US 4 427 651 A (STROETMANN MICHAEL) 24. Januar 1984 (1984-01-24) -----	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Dezember 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muñoz, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9728832	A	14-08-1997	CA	2245585 A	14-08-1997
US 4453939	A	12-06-1984	DE	3105624 A	02-09-1982
			AT	15143 T	15-09-1985
			CA	1181689 A	29-01-1985
			CS	241502 B	13-03-1986
			DD	206936 A	15-02-1984
			EG	15603 A	30-09-1986
			EP	0059265 A	08-09-1982
			GR	75042 A	12-07-1984
			JP	1368726 C	11-03-1987
			JP	57153645 A	22-09-1982
			JP	61034830 B	09-08-1986
			ZA	8200123 A	24-11-1982
US 4427651	A	24-01-1984	AT	20824 T	15-08-1986
			AT	13810 T	15-07-1985
			EP	0068047 A	05-01-1983
			EP	0068048 A	05-01-1983
			EP	0068149 A	05-01-1983
			JP	1018054 B	03-04-1989
			JP	58038216 A	05-03-1983
			JP	1018055 B	03-04-1989
			JP	58038217 A	05-03-1983
			JP	58036545 A	03-03-1983
			JP	61039824 B	05-09-1986
			JP	61178927 A	11-08-1986
			US	4427650 A	24-01-1984
			US	4442655 A	17-04-1984